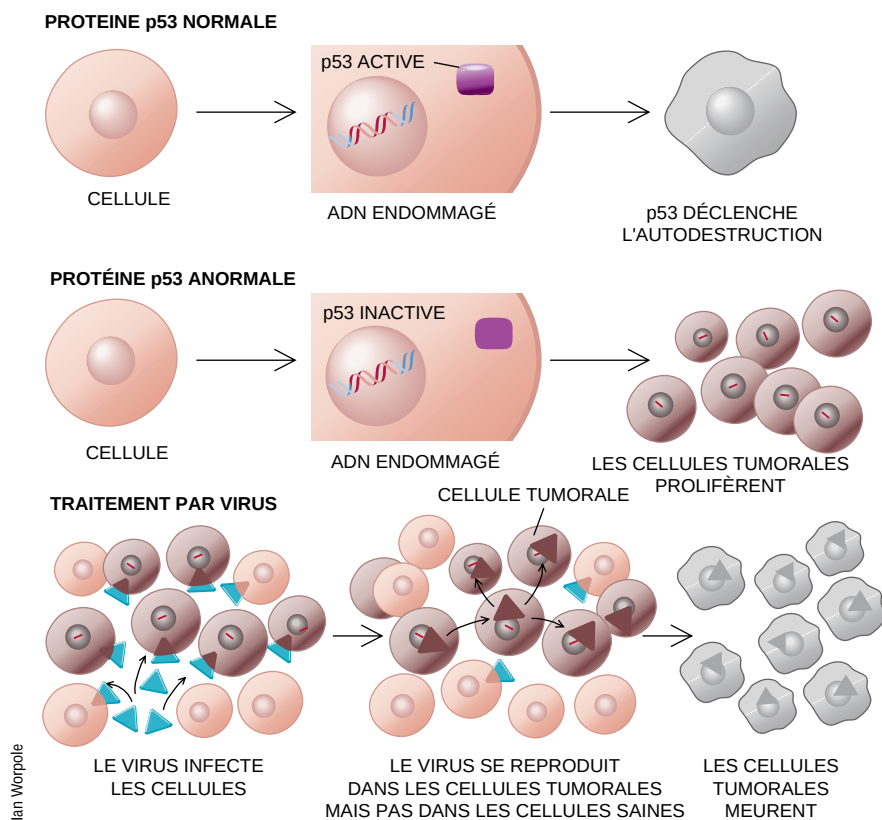




5. LES PROTÉINES p53 indiquent aux cellules de se suicider lorsque leur ADN est endommagé par des médicaments ou par des rayonnements ionisants. Inversement, les cellules prolifèrent lorsque leur protéine p53 est anormale. On pourrait donc traiter des cancers à l'aide de virus génétiquement modifiés, qui se répliqueraient dans les cellules dont la protéine p53 est défectueuse, mais pas dans les cellules possédant une protéine p53 normale. Ainsi le virus n'infecterait que les cellules tumorales.

solides, car elles sont peu irriguées et que certains médicaments risquent de ne pas diffuser facilement hors des vaisseaux sanguins qui nourrissent les tumeurs (voir *La difficile pénétration des médicaments dans les tumeurs*, par Rakesh Jain, *Pour la Science*, septembre 1994). En outre, on devra se préoccuper de la toxicité des composés, de leurs effets secondaires et de l'apparition de cellules tumorales résistant à ces médicaments.

Les méthodes récemment mises au point par l'industrie pharmaceutique devraient favoriser la découverte de nouveaux médicaments : les techniques de la «chimie combinatoire» et la modélisation moléculaire assistée par ordinateur devraient aider à trouver de nouvelles molécules actives, le génie génétique permettrait de produire de tels médicaments, les animaux transgéniques serviraient de systèmes modèles, et des appareils permettraient le criblage automatique et simultané de milliers de composés. Toutefois, malgré ces nouveautés, une

dizaine d'années de travail sont nécessaires pour que des agents anticancéreux deviennent des médicaments testés et approuvés.

Tout d'abord, deux à trois ans d'études moléculaires et génétiques sont indispensables pour confirmer que des cibles potentielles participent effectivement au développement de cancers humains. Puis le criblage biochimique, par lequel on cherche des composés prometteurs, dure un à deux ans. Une fois le «filon» découvert, des chimistes travaillent pendant trois à cinq ans pour augmenter l'efficacité des molécules, leur spécificité et la nature de leur activité. Après ce travail, qui nécessite la synthèse de plusieurs centaines, voire de plusieurs milliers de molécules dérivées, les essais cliniques durent encore trois à cinq ans, voire plus ; ils déterminent la sûreté, l'efficacité et le dosage adéquat des médicaments.

Bien que ce long chemin soit inévitable, plusieurs thérapies anticancéreuses fondées sur l'exploration de

cibles moléculaires et des mécanismes de cancérisation sont bien avancées. Les essais cliniques de composés anti-sens, qui inhibent les protéine-kinases, ont commencé au début de 1996. Les essais cliniques des inhibiteurs de la farnésyle-transférase et de plusieurs autres inhibiteurs des protéine-kinases devraient commencer d'ici deux à quatre ans. Les thérapies géniques qui remplaceraient les gènes mutés par les gènes correspondants normaux ne seront accessibles que dans une dizaine d'années.

Outre sa remarquable précision, l'approche moléculaire a un avantage inattendu : pour des raisons encore obscures, les cellules tumorales avec plusieurs défauts moléculaires semblent réagir aux traitements, même lorsqu'un seul de ces défauts est corrigé. Aussi les médecins pourront n'administrer qu'un seul médicament pour résoudre simultanément plusieurs problèmes.

Bien que des problèmes considérables demeurent, les thérapies anticancéreuses de la prochaine génération promettent d'être plus efficaces et moins toxiques que celles d'aujourd'hui. En raison de la pléthore de cibles potentielles découvertes, les cancérologues espèrent que de nombreuses substances actives aideront à traiter les personnes atteintes de cancer.

Allen OLIFF et Jackson GIBBS sont respectivement directeur et directeur adjoint des recherches cancérologiques aux Laboratoires Merck. Frank McCORMICK est directeur scientifique de la Société Onyx.

J. Michael BISHOP, *Molecular Themes in Oncogenesis*, in *Cell*, vol. 64, n° 2, pp. 235-248, 25 janvier 1991.

Mark S. BOGUSKI et Frank McCORMICK, *Proteins Regulating Ras and Its Relatives*, in *Nature*, vol. 366, pp. 643-654, 16 décembre 1993.

P.W. HINDS et R.A. WEINBERG, *Tumor Suppressor Genes*, in *Current Opinion, in Genetics and Development*, vol. 4, n° 1, pp. 135-141, février 1994.

J.B. GIBBS et A. OLIFF, *Pharmaceutical Research in Molecular Oncology*, in *Cell*, vol. 79, n° 2, pp. 193-198, 21 octobre 1994.

Leland H. HARTWELL et Michael B. KASTEN, *Cell Cycle Control and Cancer*, in *Science*, vol. 266, pp. 1821-1828, 16 décembre 1994.

Des garrots sur les tumeurs

JUDAH FOLKMAN

Pourrait-on détruire les tumeurs en bloquant le développement de leur réseau de vaisseaux sanguins ?

De minuscules vaisseaux sanguins irriguent la plupart des tissus de l'organisme, apportant des éléments nutritifs aux cellules et évacuant les produits de dégradation. Généralement ces capillaires ne grossissent pas, et leur nombre ne varie pas, car les cellules endothéliales qui recouvrent leur surface interne ne se divisent pas. Pourtant ils n'ont pas perdu la capacité de se développer, notamment lors de la menstruation ou quand les tissus sont endommagés : cette prolifération de capillaires, l'angiogenèse, est brève ; elle cesse après une ou deux semaines.

Toutefois les cellules tumorales peuvent également induire l'angiogenèse : les nouveaux vaisseaux sanguins apportent alors des substances nutritives et des protéines nommées facteurs de croissance, qui favorisent le développement de la masse tumorale. Ainsi l'angiogenèse est une des étapes cruciales de la transition entre le stade de la tumeur de petite taille, susceptible de régresser, et celui de la grosse tumeur maligne, capable de disséminer. Normalement, les cellules tumo-

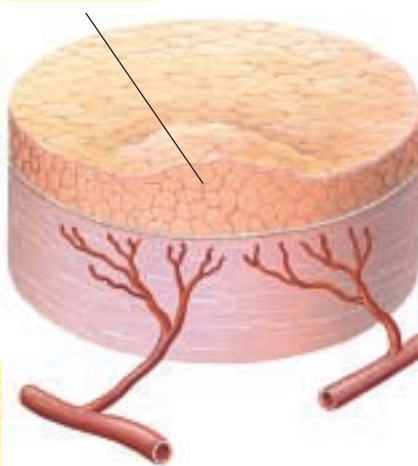
rales qui apparaissent dans les tissus sains ne stimulent pas l'angiogenèse et, sans cette vascularisation, le volume de la tumeur reste inférieur à celui d'un petit pois. C'est pourquoi, si les médecins découvraient les mécanismes de l'angiogenèse et les moyens de la contrôler, ils auraient à leur disposition une arme puissante contre le cancer. En outre, des médicaments qui bloqueraient le développement de nouveaux vaisseaux sans endommager les vaisseaux sains ne devraient pas perturber la vascularisation des tissus normaux (les inhibiteurs de l'angiogenèse pourraient toutefois arrêter la menstruation et ralentir la cicatrisation des blessures).

Depuis plusieurs dizaines d'années, le rôle de l'angiogenèse dans le développement du cancer est activement étudié par de nombreux cancérologues. Toutefois les tests cliniques des composés obtenus ont commencé il y a sept ans seulement : en 1989, on a étudié le

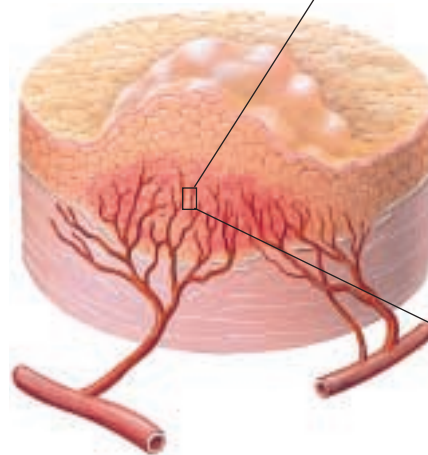
premier agent antiangiogénèse, l'interféron alpha, pour traiter les hémangiomes graves (des tumeurs non cancéreuses d'un vaisseau sanguin, surtout chez les enfants).

Depuis 1992, on teste le premier médicament antiangiogénèse spécifique du cancer : le TNP 470, analogue synthétique de la fumagiline. Les premières études n'ont concerné que quelques types de tumeurs, mais l'Agence américaine du médicament autorise aujourd'hui l'administration du TNP 470 à des personnes qui souffrent de cancers variés. Enfin, dans les quatre dernières années, sept autres inhibiteurs de l'angiogenèse ont été introduits dans des essais cliniques pour le traitement de cancers avancés. Un d'entre eux est aussi à l'essai pour le traitement de l'angiogenèse anormale des yeux.

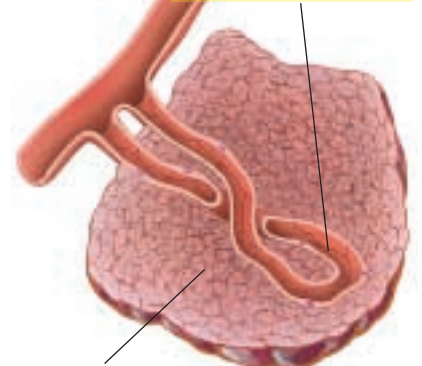
TUMEUR IN SITU



Les capillaires prolifèrent ; la tumeur grossit



Les cellules endothéliales des capillaires libèrent des facteurs de croissance



Les cellules tumorales libèrent des protéines angiogéniques et inhibent les inhibiteurs de l'angiogenèse

Tomo Narashima

De nombreux médecins et biologistes cherchent des composés capables de bloquer l'angiogenèse. Dans les sept dernières années, on a isolé 14 protéines capables de déclencher le développement des vaisseaux sanguins ou de l'arrêter. L'un de ces inhibiteurs naturels de l'angiogenèse est normalement commandé par le gène suppresseur de tumeurs *p53*, participant au développement de nombreux cancers.

L'angiogenèse et la dissémination

L'angiogenèse est une perturbation physiologique : celle de la régulation de la croissance des vaisseaux sanguins. Les capillaires, plus fins que des cheveux, sont disposés de façon que chaque cellule de l'organisme soit en contact avec au moins l'un d'entre eux. Quand une cellule cancéreuse commence à se diviser activement, ses cellules filles s'accumulent et s'éloignent progressivement du capillaire qui nourrissait la cellule initiale. Lorsque quelques millions de ces cellules se sont accumulées, la tumeur de petite taille s'arrête de croître et atteint un état stable, où le nombre de cellules qui meurent est égal au nombre de cellules qui naissent. Cette limite est due en partie au manque de substances nutritives, de facteurs de croissance et d'oxygène. Quand ces tumeurs de petite taille se développent sur la peau ou sur des tissus accessibles (tel le col de l'utérus), on les détecte facilement, mais dans les organes profonds (seins, poumons ou

côlon), elles restent invisibles pendant de longues années. Aucune autre technique que la biopsie ne permet aujourd'hui de détecter les petites tumeurs des organes internes.

Après quelques mois ou quelques années de stabilité, les tumeurs localisées déclenchent parfois le développement de nouveaux capillaires et envahissent le tissu environnant. Elles utilisent alors des protéines naturelles qui déclenchent l'angiogenèse, soit qu'elles produisent elles-mêmes ces protéines, soit qu'elles les trouvent dans le tissu voisin, soit encore qu'elles les fassent produire par d'autres cellules, tels les macrophages.

Toutefois ces protéines ne déclenchent pas toujours l'angiogenèse. Apparemment certaines tumeurs fabriquent deux types de protéines : des protéines qui stimulent l'angiogenèse et des protéines qui l'inhibent. Les proportions de ces deux types de molécules déterminent si la tumeur déclenche ou non l'angiogenèse. En outre, le déclenchement de l'angiogenèse dépend probablement d'une diminution de la production des protéines inhibitrices. Autrement dit, les cellules cancéreuses angiogéniques desserrent les freins naturels qui s'opposent au développement de nouveaux capillaires ; et quand une tumeur est devenue angiogénique, elle le reste.

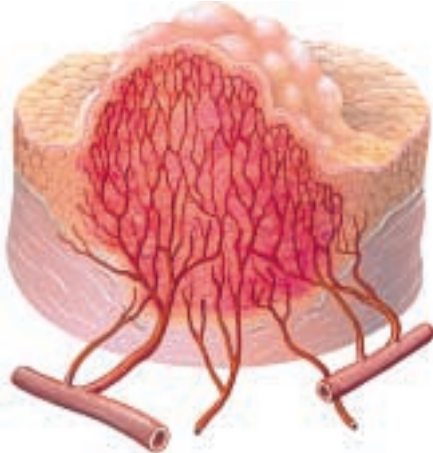
Lorsque cette angiogenèse est déclenchée, des centaines de nouveaux capillaires convergent vers la petite tumeur. Rapidement chaque vaisseau est entouré d'une couche de cellules qui se divisent. Certaines de ces cel-

lules ne déclenchent pas l'angiogenèse, mais elles profitent des capillaires induits par les cellules voisines. La tumeur peut alors se développer rapidement : en quelques mois, son volume atteint jusqu'à un centimètre cube, et le nombre de cellules tumorales atteint un milliard.

Les nouvelles cellules endothéliales sécrètent au moins six protéines qui stimulent la prolifération ou la mobilité des cellules tumorales. Par exemple, dans le cancer du sein, les cellules endothéliales des capillaires tumoraux produisent l'interleukine 6, qui augmente la probabilité que les cellules se séparent de la tumeur, migrent dans la circulation sanguine et se disséminent dans les autres organes : ce composé favorise ainsi les métastases. Certaines métastases sont composées de cellules qui sont déjà angiogéniques et qui se développent rapidement. D'autres, en revanche, ne contiennent que des cellules non angiogéniques ; elles restent latentes pendant des années et peuvent ne devenir angiogéniques qu'après l'ablation ou le traitement de la tumeur initiale.

Les tumeurs qui ont atteint le stade métastatique provoquent souvent des symptômes identifiabiles. Les tumeurs se révèlent parfois par un syndrome hémorragique (saignements entre les règles, émission sanguine dans les urines, dans les selles, dans les produits d'expectoration). Quand une tumeur mammaire apparaît sur une mammographie, elle est déjà vascularisée (d'où la nécessité de dépister les cancers du sein le plus tôt possible). De même, le fluide abdominal rougeâtre observé dans les cas de cancer ovarien, les douleurs osseuses lors d'un cancer de la prostate, le renflement autour de tumeurs du cerveau et l'obstruction intestinale courante dans les cancers du côlon sont dus à des tumeurs ayant déclenché l'angiogenèse. Certaines molécules libé-

La tumeur continue de se développer et se propage au reste de l'organisme



Après traitement par des médicaments antiangiogenèse, la tumeur rapetisse



1. L'ANGIOGENÈSE est la prolifération de nouveaux vaisseaux sanguins. Elle permet la transformation d'un petit amas de cellules anormales, habituellement contrôlé, en une grosse masse tissulaire qui risque de disséminer dans tout l'organisme. Les médicaments qui inhibent l'angiogenèse, par exemple en empêchant l'action de protéines angiogéniques, peuvent réduire la taille des tumeurs et les maintenir à un état de latence.